

Aus der Abteilung für Bakteriologie und Seuchenforschung
des Robert Koch-Institutes Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. Hansjürgen Raettig

Wirkung einer spezifischen oralen Impfung
mit hitzeinaktivierten Colibakterien auf eine
experimentelle retrograde
Coli - Pyelonephritis weiblicher Ratten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ingomar Westendorf
aus Cai/Brasilien

1973

Aus der Abteilung für Bakteriologie und Seuchenforschung
des Robert Koch-Institutes Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. Hansjürgen Raettig

**Wirkung einer spezifischen oralen Impfung
mit hitzeinaktivierten Colibakterien auf eine
experimentelle retrograde
Coli - Pyelonephritis weiblicher Ratten**

Inaugural-Dissertation

**zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin**

vorgelegt von

Ingomar Westendorf

aus Cai/Brasilien

Referent : Professor Dr. med. H. R a e t t i g

Korreferent : Professor Dr. med. V. L e n k

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am : 31.8.1973



WIRKUNG EINER SPEZIFISCHEN ORALEN IMPFUNG
MIT HITZEINAKTIVIERTEN COLIBAKTERIEN
AUF EINE EXPERIMENTELLE RETROGRADE COLI-PYELONEPHRITIS
WEIBLICHER RATTEN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	1
B. Material und Methoden	3
1) Versuchstiere	3
2) Impfstoff	3
3) Immunisierungsart	3
4) Infektion	3
C. Ergebnisse	5
D. Diskussion	17
E. Zusammenfassung	27
F. Literatur	28

A. Einleitung

Die orale Immunisierung führt nicht nur zu einer lokalen Immunität, sondern es kommt auch zu einer humoralen Allgemeinreaktion mit zirkulierenden Antikörpern, also einer allgemeinen, systemischen Immunität. Diese Tatsache ist schon lange bekannt und häufig beschrieben worden (9, 14, 15, 24, 25, 26, 31, 32, 34, 39, 40, 41, 44).

PETER (40) konnte zeigen, daß oral gerebene fütterungsapathogene Colikeime nach kurzer Zeit parenteral (Herz, Milz, Leber) nachweisbar waren. In eigenen Vorversuchen wurden oral verabreichte Colikeime ebenso in der Niere nachgewiesen. VOLZHEIMER (42) gewann nach reichlicher oraler Gabe von Bäckerhefe keimfähige Hefezellen aus dem Urin. Es zeigte sich also, daß bei einer oralen Impfung auch die Niere und die ableitenden Harnwege in Kontakt mit dem Antigen kommen können.

Demnach müßte es möglich sein, auf oralem Wege einen Impfschutz gegen eine Pyelonephritis zu erreichen.

Eine erfolgreiche parenterale Immunisierung bei einer experimentellen Pyelonephritis ist schon häufig beschrieben worden (2, 4, 10, 11, 27, 38, 43).

Die Infektion erfolgte dabei entweder kymatogen (10, 11, 38, 43) oder retrograd (2, 4, 10, 27), wobei als Versuchstiere Ratten (2, 4, 38), Kaninchen (10, 27, 43) oder Mäuse (11) und als Infektionsmaterial Coli-keime (2, 4, 38, 43) oder andere Keime (10, 11, 27) verwendet wurden. Die Immunisierung erfolgte aktiv (2, 4, 10, 11, 27, 43) oder passiv (10, 38). Ebenso werden Infektionsimmunitäten erwähnt (1, 3, 4, 10, 37, 38). Eine Immunisierung nach erfolgter Infektion konnte nicht schützen (1, 11).

Es gibt mehrere Möglichkeiten experimentell eine Pyelonephritis zu erzeugen (6, 35, 36). Bei der vorliegenden Arbeit wurde der bei weiblichen Ratten durch endovesicale Feininstillation und durch Oestradiol-undecylat hormonal gebahnte ascendierende Infektionsweg gewählt, der mit dem Infektionskeim Coli O 25 : B 12 : K 12 in 70 - 80 % zu einer Pyelonephritis führt (36).

Es soll die Schutzwirkung einer oralen Impfung eines aus dem homologen Keim E.coli O 25 : B 12 : K 12 hergestellten Impfstoffes untersucht werden.

D. Material und Methoden

1.) Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten 100 weibliche Albino-Wistarratten mit einem anfänglichen Durchschnittsgewicht von 190 g. Die Tiere wurden zu je 3 - 4 in einem Käfig gehalten. Als Nahrung erhielten sie Altromin-Trockenfutter und Leitungswasser. Die äußeren Bedingungen waren für alle Tiere gleich.

2.) Impfstoff

Als Impfstoff dienten Kulturen aus E.coli O 25 : B 19 : H 12, die auf 10^{10} Keime / ml eingestellt wurden und für drei Minuten bei 100° C hitzeinaktiviert wurden. Sterilitätskontrollen folgten.

3.) Immunisierungsart

50 Tiere erhielten an zehn aufeinander folgenden Tagen 0,25 ml Impfstoff oral mit der Sonde.

4.) Infektion

Beginnend mit dem Tage nach der letzten oralen Impfstoffgabe erhielten sämtliche Tiere 0,5 mg/kg Oestradiolundecylat (Progynon-Depot [®]) intramuskulär wöchentlich bis zur Tötung. Am 7. und 14. Tage nach der ersten Hormongabe wurde 1 ml einer Suspension von $10^3 - 10^8$ Keimen E.coli O 25 : B 19 : H 12 transurethral endovesical injiziert. Dies geschah in

Pentobarbital- (Nembutal[®]) Narkose nach kurzem Äthernäusch.

Am 7. und 14. Tage nach der zweiten endovesicalen Keimgabe wurden jeweils 10 immunisierte Tiere und 10 Kontrolltiere und am 21. Tage jeweils 30 immunisierte und 30 Kontrolltiere getötet.

Zuvor erhielten sie zur Stimulation der Diurese 5 mg Furosemid (Lasix[®])/ Tier intraperitoneal. Die Tiere wurden dann in Pentobarbital-Narkose (0,25 mg / kg i.p.) nach Äthernäusch seziiert, jeweils 1 ml Urin durch Plasenzunktion gewonnen und die Nieren unter aseptischen Kautelen entnommen. Nach makroskopischer Beurteilung und Wiegen der Nieren folgte die quantitativ - bakteriologische Analyse. Dazu wurden nach Homogenisierung der Nieren jeweils aus 0,1 ml aus jeweils 10 ml einer ein- bzw. hundertfachen Verdünnung von Nierenhomogenat und Urin auf Endoagarplatten überimpft. Die Beurteilung der Platten geschah nach mindestens 12-stündiger Bebrütung.

C. Ergebnisse

Zur Prüfung des Impfschutzes wurden am 7. und 14. Tage nach der zweiten endovesicalen Feimgabe jeweils bei 10 Kontrolltieren und 10 immunisierten Tieren und am 21. Tage bei jeweils 30 Kontrolltieren und 30 immunisierten Tieren folgende Parameter herangezogen:

- 1.) makroskopische Beurteilung der Nieren, eingeteilt nach äußerlich sichtbaren Läsionen:

0	keine
+	geringe
++	mittlere
+++	starke
- 2.) Keimwachstum pro Niere
 - a) Anzahl der Nieren mit positivem Keimwachstum ab 10^2 Keime / Niere
 - b) Gesamtkeimzahlen
- 3.) Keimwachstum pro ml Urin
 - a) Anzahl der Tiere mit positivem Keimwachstum im Urin ab 10^2 Keime / ml
 - b) Gesamtkeimzahlen
- 4.) Durchschnittliche Gewichtszunahme pro Tier
- 5.) Durchschnittliche Nierengewichte in Prozent des durchschnittlichen Körpergewichtes

Zur statistischen Sicherung benutzte ich den Vergleich der prozentualen Differenzen mit der größten zugelassenen Zufallsdifferenz nach VOLLER (20) mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %. Die statistische Echtheit = E ergibt sich als Quotient aus der beobachteten Differenz = Db und der größten zugelassenen Zufallsdifferenz = Dz : $E = Db/Dz$. Ist E größer als 1, so ist der Unterschied statistisch gesichert.

Zur Tabelle 1

Die statistische Beurteilung der Parameter bei je 10 immunisierten Tieren und 10 Kontrolltieren, die 7 Tage nach der zweiten endovesicalen Keimgabe getötet wurden, ergibt bei drei Vergleichswerten statistisch gesicherte Unterschiede:

1. Die Keimzahlen im Urin lagen bei 60 % der Kontrolltiere über dem gemeinsamen Mittelwert. Von den immunisierten Tieren hatten 20 % einen höheren Wert.
2. Die Gewichtszunahme bei den immunisierten Tieren war bei 67 % der Tiere höher als die gemeinsame mittlere Gewichtszunahme. Von den Kontrolltieren hatten 36 % eine größere Gewichtszunahme.
3. Die Nierengewichte bei den Kontrolltieren lagen alle (100%), bei den immunisierten Tieren in 42 % über dem mittleren gemeinsamen Nierengewicht.

Die Unterschiede bei der makroskopischen Beurteilung der Nieren, beim Keimwachstum der Nieren und beim Keimwachstum im Urin waren statistisch nicht zu sichern. Bei den Keimzahlen der Nieren ergab sich kein Unterschied zwischen immunisierten Tieren und Kontrolltieren.

Zur Tabelle 2

Die statistische Beurteilung der Parameter bei je 10 immunisierten Tieren und 10 Kontrolltieren 14 Tage nach der zweiten Keimgabe zeigt Unterschiede, die alle statistisch nicht gesichert sind.

Tabelle 1

Makroskopische Beurteilung am 7. Tag nach der zweiten endovesicalen Injektion

	Laminierste Tiere n=10 Tiere = 20 Nieren				Kontrastste Tiere n=10 Tiere = 20 Nieren				Statistik				
	0	+	++	+++	0	+	++	+++					
Makroskopische Beurteilung		1	3	0		1	3	2	100%	25%, 0, 28			
	16	4 $\leq$ 20%				14	6 $\leq$ 30%						
Keimwachstum der Nieren	0	+				0	+						
	8	12 $\leq$ 60%				5	15 $\leq$ 75%						
Gesamtkeimzahlen der Nieren	4,3x10 ⁶ $\leq$ 24% *					4,3x10 ⁶ $\leq$ 24% *					15%, 0, 43		
Keimwachstum im Urin	0	+				0	+				0	24%, 0	
	6	4 $\leq$ 40%				4	6 $\leq$ 60%						
Gesamtkeimzahlen im Urin	2,02 x 10 ⁴ $\leq$ 20% *					6 x 10 ⁴ $\leq$ 60% *					20%, 40%, 0,		
Durchschn. Gew.zunahme/Tier in % des durchschn. Ausgangsgew.	5% $\leq$ 67% *					2% $\leq$ 36% *					40%, 25%, 1,14		
	0,37% $\leq$ 4,2% *					0,39% $\leq$ 100% *					31%, 01%, 1,5		
Durchschn. Nierengew./Tier in % des durchschn. Gew. bei Section											53%, 30%, 1,24		

Tabelle 2

Ergebnisse am 14. Tag nach der zweiten endovesicalen Feingabe

	Immunisierte Tiere n=10 Tiere =20 Nieren			Kontrolltiere n=10 Tiere =20 Nieren			Statistik	
	0	+	++	+++	0	+	σ_b	D_z F
Maßstabslose Beurteilung	0	2	3	1	0	1	+++	
	14	6 $\pm$ 30%			9	6	4	25% 35% 0,71
Keimwachstum	0	+			0		11 $\pm$ 55%	
der Nieren	7	13 $\pm$ 65%			5	15 $\pm$ 75%		10% 30% 0,33
Gesamtkeimzahlen der Nieren	9 x 10 ⁶ $\pm$ 50% *				5,2 x 10 ⁶ $\pm$ 20% *			22% 35% 0,63
Keimwachstum im Urin	0	+			0	+		
	8	2 $\pm$ 20%			4	6 $\pm$ 60%		40% 50% 0,9
Gesamtkeimzahlen im Urin	1,1 x 10 ⁴ $\pm$ 0% *				2,02 x 10 ⁶ $\pm$ 20% *			20% 25% 0,8
Durchschn. Gew.zunahme/Tier in % des Durchschn. Ausgangsgewichts	5,7% $\pm$ 58% *				4,5% $\pm$ 46% *			12% 23% 0,52
Durchschn. Nierengew./Tier in % des Durchschn. Gew. bei Sektion	0,37% $\pm$ 50% *				0,37% $\pm$ 50% *			19% 34% 0,56

Erfütterungen : s. Tabelle 1

Zur Tabelle 3

21 Tage nach der zweiten endovesicalen Keimgabe ergibt der statistische Vergleich der bei je 30 immunisierten Tieren und 30 Kontrolltieren ermittelten Werte bei je vier Parametern statistisch gesicherte Unterschiede.

1. Bei 90 % der Nieren von Kontrolltieren findet sich ein positives Keimwachstum, bei den immunisierten Tieren in 60 % der Nieren.
2. Die Keimzahlen in Urin liegen bei den Kontrolltieren in 17 % über dem gemeinsamen Mittelwert. Bei den immunisierten Tieren findet sich bei 3,5 % der Tiere ein höherer Wert.
3. Die Gewichtszunahme war bei den Kontrolltieren in 67 % und bei den geimpften Tieren in 47 % über dem gemeinsamen Mittelwert.
4. 42,5 % der Nieren von immunisierten Tieren sind schwerer als das mittlere gemeinsame Nierengewicht. Von den Kontrolltieren zeigen 7,5 % der Nieren ein höheres Gewicht.

Die übrigen Parameter zeigten Unterschiede, die statistisch nicht gesichert waren.

Tabelle 3

Ergebnisse am 21. Tag nach der zweiten ovarosicalen Keimgabe

	Immunisierte Tiere n=30 Tiere =60 Nieren				Kontrolltiere n=30 Tiere =60 Nieren				Statistik	
	0	+	++	+++	0	+	++	+++	D _b	D _z E
Makroskopische Beurteilung	0	8	12	6	0	13	7	5	1%	19% 0,05
	34	26 ± 44%	33	27 ± 45%						
Keimwachstum der Nieren	0	+			0	+				
	4	36 ± 60%	6	54 ± 90%					30%	18% 1,67
Gesamtkeimzahlen der Nieren	5,6 x 10 ⁶ ± 25% *				2,9 x 10 ⁶ ± 26% *				1%	19% 0,05
Keimwachstum im Urin	0	+			0	+				
	47	13 ± 22%	46	14 ± 23%					1%	19% 0,05
Gesamtkeimzahlen im Urin	1,2 x 10 ⁶ ± 3,5% *				5,1 x 10 ⁶ ± 17% *				13,5%	12% 1,12
Durchschn. Gew.zunahme/Tier in % des durchschn. Ausgangsgew.	6,2% ± 47% *				9% ± 67% *				20%	18% 1,1
Durchschn. Nierengew./Tier in % des durchschn. Gew. bei Sektion	0,37% ± 42,5% *				0,35% ± 7,5% *				35%	17,5% 2

Erläuterungen : s. Tabelle 1

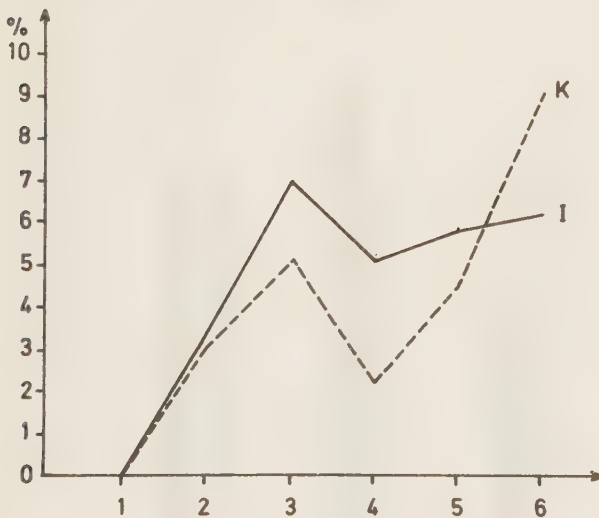
Zur Tabelle 4 und Abbildung 1

Der Gewichtsverlauf bei den immunisierten Tieren und Kontrolltieren, angegeben in % des Ausgangsgewichtes, zeigt zunächst den gleichen Anstieg. Eine Woche nach der ersten endovesicalen Keimgabe zeigen die Kontrolltiere einen geringeren Gewichtsanstieg als die immunisierten Tiere. Der Gewichtsverlust eine Woche nach der zweiten endovesicalen Keimgabe ist stärker bei den Kontrolltieren als bei den immunisierten Tieren. Der am 14. Tag nach der zweiten endovesicalen Keimgabe stattgefundene Wiederanstieg der Gewichte ist bei den Kontrolltieren steiler, bleibt aber in % des Ausgangsgewichtes unter dem Gewicht der immunisierten Tiere. 21 Tage nach der zweiten endovesicalen Keimgabe hat ein steiler Anstieg der Gewichte der Kontrolltiere zu einem höheren prozentualen Wert als bei den immunisierten Tieren geführt.

Tabelle 4 : Gewichtszunahmen in % des Ausgangsgewichts

	1	2	3	4	5	6
I	0	3,2%	7%	5%	5,7%	6,2%
K	0	3,1%	5,1%	2%	4,5%	9%

Abbildung 1 : Gewichtsverläufe



Erläuterungen zu Tabelle 4 und Abbildung 1

1 : Ausgangsgewicht = 0% Gewichtszunahme

2 : Erste endovesicale Keimgabe

3 : Zweite endovesicale Keimgabe

4 : 7

5 : 14 Tage nach der zweiten endovesicalen Keimgabe

6 : 21

I : Immunisierte Tiere

K : Kontrolltiere

Abbildung 2 : Makroskopische Beurteilung

Statistischer Vergleich der prozentualen Anteile makroskopisch sichtbarer Läsionen der Nieren von geimpften Tieren und Kontrolltieren am 7. , 14. und 21. Tag nach der zweiten endovesicalen Keimgabe.

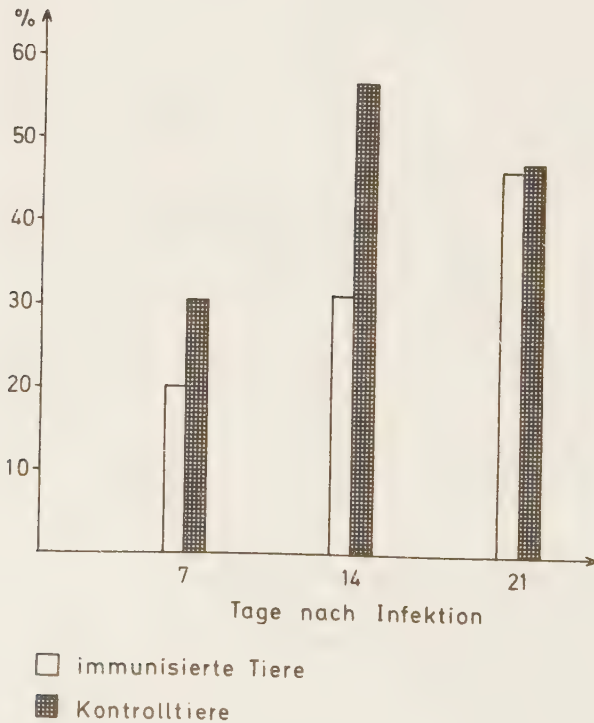


Abbildung 3 : Keimwachstum der Nieren

Grafischer Vergleich der prozentualen Anteile von Nieren mit positivem Keimwachstum bei immunisierten Tieren und Kontrolltieren am 7. , 14. und 21. Tag nach der zweiten endovesicalen Keimgabe.

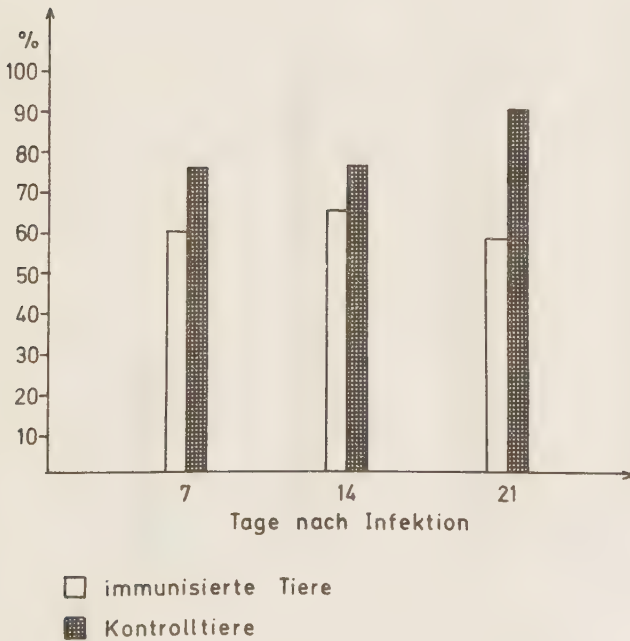
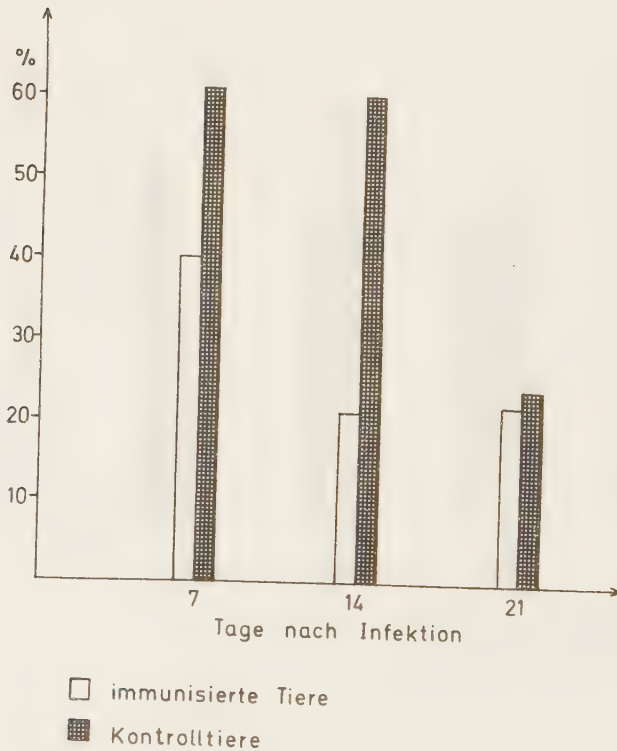


Abbildung 4 : Keimwachstum im Urin

Grafischer Vergleich der prozentualen Anteile von Tieren mit positivem Keimwachstum im Urin bei immunisierten Tieren und Kontrolltieren am 7., 14. und 21. Tag nach der zweiten endovesicalen Keimgabe.



D. Diskussion

Die bei dem Versuch angewandte Immunisierungs-
methode entspricht den in der Literatur angegebenen
optimalen Bedingungen. Die Hitzeinaktivierung er-
folgte für 3 Minuten bei 100°C (21) .

Von dem angegebenen optimalen Impfrhythmus
von 5 - 10 täglich wiederholten Antigengaben mit
einer Einstellung des Keimgehaltes auf $10^9 - 10^{10}$
Keime / ml, angegeben für die orale Immunisierung
von Mäusen (33), wurde wegen des 10 x höheren Ge-
wichtes von Ratten die jeweils höchste Angabe ge-
wählt : 10 täglich wiederholte Antigengaben mit einer
Einstellung des Keimgehaltes auf 10^{10} Keime / ml.

Auf die Vorteile der Immunisierung mit in-
aktivierten Impfstoffen gegenüber der mit vermeh-
rungsfähigen Keimen ist schon häufig hingewiesen
worden (6) . Die Inaktivierung durch Hitze ist dabei
der chemischen überlegen (22) . Es konnte gezeigt
werden, daß die subkutane Immunisierung nicht nur
keinen besseren Schutz als die orale Immunisierung
bietet, sondern daß bei der intraperitonealen In-
fektionsbelastung die orale Immunisierung der sub-
kutanen überlegen ist (30) .

Da eine parenterale Immunisierung zum Schutz
gegen eine experimentelle Pyelonephritis erfolgreich

ist (s. Einleitung),ist auch bei der oralen Immunisierung ein Impfschutz wahrscheinlich.

Dieses ist auch bei dem Infektionskeim *E. coli* zu erwarten,da eine orale Immunisierung auch mit *E.coli* zu einer Allgemeinimmunität führt (9, 14, 15, 24, 26) und eine parenterale Immunisierung auch gegen eine Coli-Pyelonephritis schützen konnte (2, 4, 38, 43). Beim Hospitalismus tritt *E.coli* als häufigster Erreger (25 %) von Harnwegsinfekten auf,wobei Harnwegsinfekte mit 43 % am häufigsten sind (13). KUNIN (23) wies bei Schulkindern mit Harnwegsinfekten sogar in 84 % *E.coli* als Infektionskeim nach.

Die Infektion bei der vorliegenden Arbeit erfolgte durch die transurethrale endovesicale Injektion von 1 ml einer *E.coli* - O 25 - Suspension. Dabei kommt es bei der Ratte zu einem Reflux und damit zu einer Aszension (18, 30). Es kommt zwar nach kurzer Zeit auch zu einer Bakteriämie (18, eigene Vorversuche),die aber ohne Vorschädigung der Nieren nur in einem sehr kleinen Prozentsatz zu einer Pyelonephritis führt (16). Ebenso führt eine alleinige Keiminstallation in die Blase nur in begrenztem Umfang zu einer Pyelonephritis (36). Erst eine medikamentöse oder traumatische Infektbahnung

führt zu signifikant hohen Pyelonephritisraten (7, 17, 36).

Lediglich der Keim *E.coli* O 2 macht scheinbar eine Ausnahme, da nach alleiniger Instillation von 1 ml Keimsuspension eine hohe Erkrankungs-ziffer zu verzeichnen ist. Es kommt aber dabei, wie SACK und Mitarbeiter nachwiesen (36), durch eine endovesicale Infektion von 1 ml physiologischer Kochsalzlösung zu histologisch nachweisbaren Mikrotraumen der Nieren.

Diese Infektbahnung durch Mikrotraumen ist also neben der hier verwandten Infektbahnung durch Oestradiolundecylat ein zusätzlicher Faktor bei der Entstehung der Pyelonephritis.

Die Infektbahnung durch Oestrogen beruht auf zweierlei Faktoren: erstens führt das Oestrogen zu einer diskreten Kapazität-zunahme von Nierenbecken und proximalen Ureter, und damit zu einer lokalen Recintüchtigung der lokalen Abwehrbarrieren, zweitens bewirkt es eine Reduktion der allgemeinen Infektabwehr (7).

Zur Beurteilung der Wirkung dieser Infektion auf geimpfte und ungeimpfte Tiere wurden verschiedene Parameter herangezogen. Es fanden sich hierbei häufig beobachtete Differenzen (Db) von 20-40 %,

die für einen Impfschutz sprechen. Wegen der kleinen Zahl der Versuchstiere ergab sich aber eine jeweils größere zulassene Zufallsdifferenz (Dz), so daß die Ergebnisse statistisch nicht zu sichern waren (s. vorwiegend Tabellen 1 und 2). Da diese Ergebnisse aber in den ersten beiden Wochen nach der zweiten endovesicalen Keimgabe bis auf einen Wert zugunsten der immunisierten Tiere gehen, deuten sie für diese Zeit auf einen Impfschutz hin, der mit einer größeren Anzahl von Tieren mit großer Wahrscheinlichkeit statistisch zu sichern wäre.

Die Nieren wurden zunächst makroskopisch beurteilt. Es ist dabei einfach zwischen Nieren ohne und jenen mit makroskopisch sichtbaren Veränderungen zu unterscheiden. Da die Beurteilung der Heftigkeit der Veränderungen sehr subjektiv ist, wurde sie statistisch nicht berücksichtigt und nur zusätzlich aufgeführt. Die übrigen Parameter sind objektiv meßbar. Nach SACK und Mitarbeitern (36) gelten bei der Miere 10^2 Keime / g und im Urin 10^1 Keime / ml als Infektionsbeweis. Hier wurden bei beiden jeweils erst 10^2 Keime / g bzw. ml als Infektionsbeweis bewertet, so daß sich hier ein kleinerer Prozentsatz von Tieren mit infiziertem Urin ergibt.

Der Vergleich der Nierengewichte zwischen immunisierten und nicht immunisierten Tieren be-

einer experimentellen Pyelonephritis findet sich in der bearbeiteten Literatur nur bei NIJIMA und HIMMAN (27), die bei Kaninchen eine Woche nach einmaliger Gabe des Infektionskeimes transureteral ins Nierenbecken bei den Kontrolltieren das doppelte Nierengewicht der Nieren von immunisierten Tieren fanden. Nach zwei Wochen waren die Nierengewichte nur noch geringgradig erhöht. Da bei den immunisierten Tieren auch eine geringere entzündliche Reaktion gefunden wurde, deutet das Nierengewicht zumindest in der akuten Phase auf die Heftigkeit der entzündlichen Reaktion hin.

Als Maß für die Reaktion des noch nicht ausgewachsenen Gesamtorganismus auf die Infektion wurden die Gewichtsverläufe verglichen. Als einziger Parameter eine Woche nach der ersten endovesicalen Keimgabe zeigt die Gewichtskurve (Abb. 1), daß die Kontrolltiere auf die Infektion mit einer geringeren Gewichtszunahme reagieren. Die immunisierten Tiere dagegen zeigen keine Reaktion, was für einen Impfschutz spricht. Eine Woche nach der zweiten endovesicalen Keimgabe deuten neben der geringeren Gewichtsabnahme auch noch die kleinere Keimzahl im Urin und das geringere Nierengewicht auf einen günstigeren Krankheitsverlauf hin.

Zwei Wochen nach der zweiten endovesicalen

Keimgebe haben alle Unterschiede keine Signifikanz. Jedoch liegen die makroskopische Beurteilung mit $E = 0,71$, die Anzahl der Tiere mit infiziertem Urin $E = 0,9$ und die Keimzahlen im Urin $E = 0,8$ jeweils zu Gunsten der immunisierten Tiere nahe an der Signifikanzgrenze. Außerdem spricht in den ersten beiden Wochen nach der zweiten Keimgabe die Anzahl der Nieren mit starken (+++) sichtbaren Läsionen für eine stärkere entzündliche Reaktion der Nieren von Kontrolltieren (immunisierte Tiere : 0 + 1 , Kontrolltiere : 2 + 4).

In der dritten Woche nach der zweiten Keimgabe deuten zwei Parameter auf einen Impfschutz hin. Die Keimzahl im Urin und die Anzahl der infizierten Nieren sind jeweils bei den immunisierten Tieren signifikant kleiner als bei den Kontrolltieren. Das Verhalten der durchschnittlichen Gewichtszunahmen spricht allerdings zu diesem Zeitpunkt für einen günstigeren Krankheitsverlauf bei den Kontrolltieren (Abb. 1). Ob das niedrigere Gewicht der Nieren bei den Kontrolltieren zu diesem Zeitpunkt ebenfalls so zu bewerten ist, ist schwer zu beurteilen. Es könnte sich hierbei um die Neigung zum Entstehen von Schrumpfnieren handeln, es könnte sich aber auch um weniger entzündliche Reaktionen handeln. Dafür sprechen das günstigere Verhältnis der Stär-

ken der äußerlich sichtbaren Läsionen bei den Kontrolltieren und die niedrigere Gesamtkeimzahl in den Nieren.

Es finden sich auch in der Literatur Hinweise dafür, daß eine Immunisierung bei einer experimentellen Pyelonephritis zwar einen frühen Schutzeffekt zeigt, aber das Entstehen einer chronischen Pyelonephritis zu begünstigen scheint (2, 27).

Als positive Wirkung der Immunisierung kann noch die Beobachtung zu bewerten sein, daß trotz gleicher (1. Woche) oder meist stärkerer Keimzahl (2. und 3. Woche) in den Nieren der immunisierten Tiere gegenüber den Kontrolltieren sich weniger (1. und 2. Woche) oder höchstens gleich viele (3. Woche) Nieren mit makroskopisch sichtbaren Veränderungen finden. Es wäre möglich, daß durch die Impfung eine Stimulierung eines von ARANA - SIALER und Mitarbeitern (2) vermuteten Schutzwalles zwischen Rinde und Mark stattgefunden hat, wodurch die Keime mehr auf das Becken und die Markregion begrenzt blieben. Eine ähnliche Beobachtung machten ANDERSEN und JACKSON (1), die feststellten, daß nach einer Immunisierung die Frequenz der positiven Kulturen sich in der Rinde gegenüber dem Mark verringerte. Es scheint, daß es bei den Nieren der immunisierten Tiere auch

zu einer stärkeren Haftung der Keime kommt. Denn wie soll die signifikant niedrigere Keimzahl im Urin trotz höherer oder gleicher Keimzahl in den Nieren erklärt werden? Diese stärkere Haftung der Keime wäre auch eine Erklärung für die höheren Keimzahlen in den Nieren der immunisierten Tiere und für die Neigung zu einer Entstehung einer chronischen Pyelonephritis.

Insgesamt betrachtet ergibt sich, daß die orale Immunisierung mit hitzeinaktivierten E.coli gegen eine experimentelle ascendierende Pyelonephritis einen frühen Schutzeffekt zeigt, jedoch die Entstehung einer chronischen Pyelonephritis eher zu begünstigen scheint.

Ein deutlicherer Schutzeffekt ist vielleicht durch das zur Infektbahnung gegebene Oestrogen verhindert worden. Da das Oestrogen, wie bereits erwähnt, zu einer Reduktion der allgemeinen Infektabwehr führt (7), ist möglicherweise auch die Immunantwort auf die orale Immunisierung schwächer ausgefallen. Es wäre daher ratsam bei ähnlichen Untersuchungen, als Infektionskeim den Keim E.coli O 2 zu verwenden, bei dem es auch ohne hormonale Infektbahnung zu hohen Pyelonephritisraten kommt. Ebenso sind von einer Sektion bereits eine Woche nach der

ersten endovesicalen Gabe des Infektionserregers Hin-
weise auf eine deutlichere Schutzwirkung zu erwar-
ten, was die Gewichtskurve (Abb. 1) andeutet. Au-
ßerdem könnte eine histologische Untersuchung viel-
leicht über den theoretisch geforderten Schutzwall
zwischen Rinde und Mark Aufschluß geben.

Auf eine Beobachtung, die von der Immunisierung
unabhängig ist, soll hier noch kurz eingegangen wer-
den. Im Übergang zur chronischen Phase der Pyelo-
nephritis findet sich nur noch bei $1/4 - 1/3$ der
Tiere mit positivem Keimwachstum in den Nieren eine
Bakteriurie. Diese Tatsache ist schon mehrfach ge-
schrieben worden (5, 12, 29). Umgekehrt auch braucht
das Bestehenbleiben einer Bakteriurie bei Infektio-
nen mit relativ virulenten Keimen nicht notwendiger-
weise mit Nierenschäden in Verbindung gebracht zu
werden (8) . Für den Humanmediziner ergibt sich da-
raus die Forderung, sich bei der Diagnostik der Py-
elonephritis nicht allein auf den Urinbefund und
vielleicht schon röntgenologisch sichtbare Verän-
derungen zu verlassen, sondern auch auf allgemeine
Symptome wie Kopfschmerzen und leichte Erschöpfbar-
keit in Verbindung mit einer Empfindlichkeit der
Nierenlager zu achten und auch die entsprechenden
Head'schen Zonen zu berücksichtigen. Der Erfolg

einer antibiotischen Therapie wäre dann ein Blickfang dieser Symptome und Befunde abzulesen.

Als Beispiel für akuten Pyelonephritis ist eine Immunisierung durchaus brauchbar. Bei einer solchen lokalen extraenteralen Infektion braucht man, wie die vorliegende Arbeit zeigt, auf die Vorteile der oralen Immunisierung nicht zu verzichten. Dies ist wichtig, da zu den gefährdeten Personengruppen neben Diabetikern, Schwangeren und solchen, die Hospitalismuskeimen ausgesetzt sind, auch besonders Kinder zu zählen sind.

E. Zusammenfassung

An 100 weiblichen Ratten wurde die Wirkung einer oralen Immunisierung mit hitzeinaktivierten E.coli O 25 : B 19 : H 12 -Bakterien auf eine experimentelle Coli-Pyelonephritis desselben Stammes untersucht. Es wurden dabei mehrere Parameter herangezogen, die an drei verschiedenen Zeitpunkten zwischen jeweils gleich vielen immunisierten Tieren und Kontrolltieren verglichen wurden.

Es ergab sich ein deutlicher Impfschutz in der frühen Phase der Erkrankung, wogegen sich Hinweise ergaben, daß die Immunisierung den Übergang in eine chronische Pyelonephritis eher zu begünstigen scheint.

Die Ergebnisse, nach denen die orale Immunisierung einen Impfschutz bei einer akuten Pyelonephritis verleiht und eine Pyelonephritis nur begrenzt mit einer Bakteriurie einhergeht, werden mit ihrer Bedeutung für die Prophylaxe und Diagnose der Pyelonephritis beim Menschen diskutiert.

F. Literatur

1. ANDERSEN, B.R.
JACKSON, G.G.
Resistent pyelitis and pyelonephritis from retrograde urinary tract infection with a strain of Klebsiella in rats. (J.Lab.Clin.Med. 60,457 - 467, 1962).
2. ARANA-SIALER, J.A.
KOZIJ, B.S.
JACKSON, G.G.
Effect of alterations in humoral and cellular host defense mechanisms on the pathogenesis of retrograde pyelonephritis. (J.Lab.Clin.Med. 60,856, 1962).
3. ARANA, J.A.
KOZIJ, V.M.
Retrograde E.coli urinary tract infections in rats. (Arch.Path. 78, 558 - 567, 1964).
4. ARANA, J.A.
KOZIJ, V.M.
JACKSON, G.G.
The immunologic status of the host and pyelonephritis : A study of retrograde E.coli urinary tract infections in rats. (J.Immunol. 94, 337 - 343, 1965).
5. BRADY, A.L.
CHILDS, A.D.
CHILDS, C.
Nematogenous pyelonephritis in rats. 1. Its pathogenesis when produced by a simple new method. (J.Clin.Invest. 37, 1477 - 1487, 1964).

6. BREUEL, H.-P. Lokale Immunisierung mit nicht vermehrungsfähigen Mikroorganismen oder ihren Antigenen. (Inaug.Diss. FU Berlin 1969).

7. COMBICHAU, R. Hormonal gebahnte nicht obstruktive Koli-Pyelonephritis. (Pyelonephritis HENKEL, W. KOCH, H.G. III, S.31, Hrsg.: H.Loesse u. M.Mienitz, Thieme Verlag Stuttgart, 1972). SACK, F.

8. COTRAN, R.S. Retrograde E.coli pyelonephritis in the rat : a bacteriologic, pathologic and fluorescent study (J.Lab.Clin. Med. 51, 987 - 1004, 1963). THURUPP, L.D.

9. DESAUX, P. Reactions cutanées après ingestion de vaccins entérococcique ou coli bacillaire. (Zbl.Bakt.I.Abt. Ref. 137, 392, 1940). PREPPE, J.

10. DOMINGUEZ, G. Prevention of experimental hematogenous and retrograde pyelonephritis by antibodies against enterobacterial common antigen. (Infect. Immun. 2, 125 - 132, 1970). SAHNE, A. ROUMEREE, S. LITTLE, W.

11. FITZPATRICK, F.V. Pyelonephritis in the mouse. II. Vaccination studies. (Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 127, 579 - 585, 1967).
GIRARD, A.E.
12. FIVIMASH, J.C. Antibody response in lower urinary tract infections. (J. Urol. 92, 545 - 548, 1964).
FOSTERE, A.
PAQUIN, A.J.
13. FULKERSON, C.C. Hospitalismus - Infektionsrate. (Med. Trib. 7, 10, 1972).
14. GOLICVANOFF, M. De la vaccination anticolibacillaire. Etude de l'immunité locale. (Zbl. Bakt. I. Abt. Ref. 82, 424, 1928).
15. GWAN, C.S. Recherches sur l'immunité anticolibacillaire. (Zbl. Bakt. I. Abt. Ref. 131, 446 u. 447, 1928).
16. HATILA, M. Bacteriuria an inflammatory renal changes in rabbits with both kidneys intact and after unilateral nephrectomy in E. coli bacteriemia. (Zbl. Bakt. 120, 61 - 76, 1967).
PRATE, V.
PETESOVÀ, D.

17. HEFTEL, W.
COMTECHAU, R. Serumresistenz und Nephronpathogenität antigenetisch definierter Stämme von E.coli .III. Experimentelle Pyelonephritis mit unterschiedlich serumresistenten Keimen. (Z.med.Mikrobiol.u.Immunol. 156, 297 - 304, 1971).
18. NEPTINSTALL, R.V. Experimental pyelonephritis. Bacteriological and morphological studies on the ascending route of infection in the rat. (Nephron 1, 73 - 92, 1964).
19. HUNTER, P.W.
AKINS, L.L.
SANFORD, J.P. Acquired resistance to reinfection in experimental ascending pyelonephritis. (J.Lab.Clin.Med. 58, 827, 1961).
20. FOLLER, S. Neue graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen. (Steinkopf-Verlag Darmstadt 4.Aufl. 1969).
21. KORDES, P. Orale Immunisierung von Mäusen mit Impfstoffen aus physikalisch inaktivierten S.t.m. - Bakterien. (Inaug.-Diss. FU Berlin 1969).

22. FORDIS, I. Vergleichende Tierexperimente mit Impfstoffen aus chemisch inaktivierten S.t.m. Bakterien bei oraler und subcutaner Immunisierung. (Inaug.Diss. TU Berlin 1961).
23. HUNN, G.M.
HALLACRY, W.E. Urinary-tract Infections in school children. II.Characterization of invading organism. (New Engl.J.Med. 266, 1297 - 1301, 1962).
24. LODENKOPF, U. Über das Problem der oralen Immunisierung (Wiener Med.Wschr. 114, 860, 1964).
25. MENES, K. Aufnahme und Verteilung von radiomarkiertem Antigen von S.typhi murium in der Maus bei oraler, rectaler und subcutaner Anwendung. (Inaug.Diss. FU Berlin 1966)
26. MOCHMAN, N.
SCHLITZ, N.W.
SCHWID, F.O.
HEINIG, I.
HILF, J. Laboratoriumsversuche über die Möglichkeiten einer oralen Immunisierung mit einem Macrolidosexyholat-Extrakt aus Dysenterie-Coli-Stämmen. III.Mitt.:Die Schutzwirkung des Extraktes in aktiven Infektionversuch. (Mikt.Bakt.Z.Orig. 203, 719 - 725, 1967).

27. NIILJIMA, T. Effect of prior bacterial immunisation
WINMAN, F. on the pathogenesis of retrograde pyelo-
nephritis. (J.Urol. 75, 476 - 484, 1966).
28. PETER, A. Beobachtungen über parenterales Auftre-
ten oral verabfolgter fütterungsapatho-
gener Mikroorganismen. (Zbl.Bakt. 201,
85 - 90, 1966).
29. PRAT, V. Zur Beurteilung bakteriologischer Urin-
KONÍČKOVÁ, L. und Nierengewebbefunde bei experimen-
RITZERFELD, W. teller E.coli - Pyelonephritis. (Fortsch.
LOSSE, H. Med. 86, 917 - 919, 1968).
30. PRAT, V. Die Bedeutung einer vorübergehenden Harn-
KONÍČKOVÁ, L. leiterobstruktion für die Entstehung von
RITZERFELD, W. ascendierenden Niereninfektionen. (Zschr.
LOSSE, H. ges.Exp.Med. 146, 115 - 124, 1968).
31. RAET IG, T. Tierexperimente zur Durchlässigkeit des
Intestinaltraktes für Viren. (Zbl.Bakt.
I.Abt.Orig. 191, 97 - 103, 1963).
32. RAETIG, H. Tierexperimente zur Resorptionsvirämie.
(Zbl.Bakt.I.Abt.Orig. 192, 534 - 538,
1964).

33. PATTEIG, V. Orale Immunisierung mit nicht vermeh-
rungs-fähigen Mikroorganismen oder ihren
Antigenen. 3. Mitt.: Dosierung und Impf-
rhythmus bei der spezifischen Impfung der Maus
gegen Salmonellen - Enteritis. (Zbl. Bakt.
I. Orig. 203, 478, 1967).
34. PATTEIG, F.
EUSE, A. Orale Immunisierung mit nicht vermeh-
rungs-fähigen Mikroorganismen oder ihren
Antigenen. 4. Mitt.: Serumantikörper der
Maus nach spezifischer Impfung gegen Sal-
monellen - Enteritis. (Zbl. Bakt. I. Orig.
204, 221 - 231, 1967).
35. ROCHA, H.
DEANNEIDA, S. S. Experimental pyelonephritis in rats with
a glass bead in the bladder. (J. Path. Bact.
90, 668 - 672, 1965).
36. SACK, K.
FREIESBEEB, H.
WÜHRMANN, W.
FENNEL, V.
GOMTICHAH, P. Experimentelle Beiträge zum Infektions-
weg der Coli-Pyelonephritis. (Virchows
Arch. Abt. A, Path. Anat. 355, 323 - 332,
1973).
37. SA TORO, J. P.
HARRIS, R. W.
GONDA, T. I. The role of immunity in the pathogenesis
of experimental heterogenous pyelonephri-
tis. (J. Exp. Med. 115, 307, 1961).

38. SANFORD, J.P.
BARNETT, J.A. Immunologic responses in urinary-tract infections. (J.Am.Med.Assoc. 192, 587 - 596, 1965).
39. SCHLEWINSKI, E. Bakteriämie nach enteraler Resorption von Staphylokokken und vergleichende lokale Immunisierung mit inaktivierten Antigen. (Inaug.Diss. FU Berlin 1970).
40. TORIKATA, R.
TMAIZUMI, M. Zum Unterschied zwischen der Infektions- und der oralen Immunisierung. (Zbl.Bakt. I.Abt.Ref. 133, 195, 1939).
41. UECKER, W.
MEVES, M.
RAETIG, H. Orale Immunisierung mit nicht vermehrungsfähigen Mikroorganismen oder ihren Antigenen. 6.Mitt.:Tierversuche zur Resorption und Sekretion von radiomarkierten, bakteriellen Antigen. (Zbl.Bakt.I.Abt. Orig. 208, 2 - 15, 1963).
42. VOLKHEIMER, G. Über Resorption und Ausscheidung von intakten Hefezellen. (Zbl.Bakt.I.Orig. 192, 121, 1964).

43. WEYRAUCH, H.M.
ROSENBERG, M.L.
AMAR, A.O.
Effects of antibiotics and vaccination
on experimental pyelonephritis. (J.Urol.
70, 532 - 539, 1957).
44. YOSHIDA, E.
Über die Immunisierung per os. (Arch.f.
Hyg. 69, 21, 1909).

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Hansjürgen RAETIG für die Überlassung des Themas und ihm sowie den Mitarbeitern seiner Abteilung, besonders der Medizinisch-Technischen Assistentin Christa JASCHINSKI, für die hilfreiche Unterstützung bei der Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. W. HENKEL vom Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Medizinischen Akademie Lübeck sowie seinen Mitarbeitern danke ich für die Unterweisung in der Technik der retrograden endovesicalen Keiminstillation.

LEBENS LAUF

Am 2.9.1945 wurde ich als viertes Kind des Pfarrers Robert Westendorf und seiner Ehefrau Natalia geb. Wentz in Cai / Brasilien geboren. 1955 zog mein Vater mit seiner Familie in seine deutsche Heimat.

1966 legte ich in Berlin am Evangelischen Gymnasium zum Grauen Kloster die Reifeprüfung ab.

Meine Studienzeit verbrachte ich ausschließlich in Berlin, wo ich 1968 die ärztliche Vorprüfung und 1972 das Staatsexamen bestand.

Als Medizinalassistent war ich bisher je 4 Monate im Robert-Koch-Institut und im Jüdischen Krankenhaus auf der chirurgischen Abteilung tätig.

